DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-02

УДК: 615.(212/213)-577.35/57.053

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ АНАЛГЕЗУЮЧОЇ ДІЇ ПОХІДНОГО 4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ (СПОЛУКА NI-9) У ЩУРІВ

Мальченко О. В., Волощук Н. І., Грималовська О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 210118)

Відповідальний за листування:
e-mail: voloshchuk@vnmu.edu.ua

Статтю отримано 04 січня 2021 р.; прийнято до друку 01 лютого 2021 р.

Анотація. Проблема ефективного та безпечного лікування больових синдромів є пріоритетним напрямком сучасної медицини, оскільки больовий синдром часто супроводжується економічними витратами, падінням продуктивності праці та підвищенням ризику виникнення інших захворювань. Похідне 4-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксаміда (сполука NI-9) показало виразну знеболюючу дію на різних моделях больових синдромів. Метою роботи стало експериментальне дослідження механізмів анагетичної активності сполуки NI-9 за допомогою фармакологічних аналізаторів у тесті "tail-flick". Дослідження виконано на 210 щурах-самцях лінії Вістар. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA 10.0 із розрахунком середнього значення, стандартної помилки середнього, довірчого інтервалу (р). В експериментах використовували: налоксон, празозин, клонідин, йохімбін, ізопроterenол, пропранолол, налбуфін, аміназин, дофамін, наком, мепантин, фенілефрин. Сполуку NI-9 вводили внутрішньовенно в дозі, що відповідає його ЕД₅₀ за анагетичною активністю. Результати показали, що в антиноціцептивному ефекті сполуки NI-9 не залучена опіоїдгетична система. Натомість доведена участь альфа-1 та альфа-2 адренорецепторів, дофамінових рецепторів, а також частково - NMDA-рецепторів. Отримані дані слугують підґрунтям для подальших доклінічних досліджень N-(4-метоксибензил)-4-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (сполуки NI-9) в якості ненаркотичного анагетика, який може конкурувати з вже відомими препаратами цього класу в лікуванні захворювань, які супроводжуються запальним і больовим синдромом.

Ключові слова: похідне 4-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксаміда, анагезуюча дія, механізми, фармакологічні аналізатори.

Вступ

Згідно однієї з фундаментальних парадигм медицини, людина повинна жити без болю. Біль, за визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, є неприємним сенсорним та емоційним досвідом, як правило, пов'язаним із фактичним або потенційним пошкодженням тканин [11]. Хронічний біль - це прогресуюча проблема, яка обмежує якість життя та працездатність хворих і охоплює до 30% дорослих у всьому світі [6, 14]. Сильний і тривалий больовий синдром часто супроводжується економічними витратами, падінням продуктивності праці та підвищенням ризику виникнення інших захворювань. За даними літератури, загальна вартість витрат, пов'язаних із проблемою болю сягає близько 3% від валового внутрішнього продукту європейських країн, що набагато перевищує вартість лікування раку чи захворювань серця [4, 5].

Усе це пояснює інтерес дослідників до створення нових препаратів із знеболюючою активністю. Враховуючи досить велику кількість серйозних побічних ефектів сучасних анагетичних засобів, доцільним є модифікація молекул відомих лікарських засобів цього класу з метою підвищення їх ефективності та безпеки.

У цьому плані об'єктом нашого дослідження став перспективний клас хімічних сполук - похідні 4-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксаміда. Скринінгові дослідження довели у похідного цього класу (спо-

лука з лабораторним шифром NI-9), виразної знеболюючої та протизапальної дії [12]. Подальші поглиблені дослідження довели високу антиноціцептивну активність цієї сполуки на різних моделях больової перцепції.

Метою роботи стало експериментальне дослідження механізмів анагетичної активності сполуки N-(4-Метоксибензил)-4-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбонової кислоти за допомогою фармакологічних аналізаторів.

Матеріали та методи

Дослідження виконані на базі науково-дослідної лабораторії доклінічного вивчення фармакологічних речовин кафедри фармакології ВНМУ (свідоцтво МОЗ про технічну компетентність №030/18 від 1 листопада 2018 р., чинне до 31 жовтня 2023 р.). У дослідження було взято 210 щурів-самців лінії Вістар, середньою масою 196,7±10 г, отриманих з віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України". Під час експерименту тварини утримувались у стандартних умовах. При проведенні досліджень були витримані всі необхідні вимоги з гуманного поводження з тваринами та біоетичні норми. З метою оцінки рецепторних механізмів антиноціцептивної дії сполуки NI-9 було взято модель термічного подразнення хвоста сфокусованим промене-

нем світла за допомогою анальгезиметра (Ugo Basile, Italy). Показником антиноціцептивної дії вважали збільшення латентного періоду уникання від термічного подразника, який виражали в секундах [10]. Оцінювали вихідні показники тривалості латентного періоду та його динаміку через 1, 2, 3 та 4 годин після введення досліджуваної сполуки окремо або на тлі попереднього введення фармакологічних аналізаторів - препаратів, які мають агоністичний або антагоністичний вплив на різні рецептори, що залучені до розвитку больової перцепції: налоксон (1 мг/кг в/оч), налбуфін (0,5 мг/кг в/оч), клонідин (0,1 мг/кг в/оч), йохімбін (5 мг/кг в/шл.), фенілефрин (1 мг/кг в/оч), празозин (1 мг/кг в/оч), ізопреналін (85 мг/кг п/шк), пропранолол (5 мг/кг в/оч) хлорпромазин (2 мг/кг в/оч), наком (24 мг/кг в/шл.), діазепам (3 мг/кг в/оч), флумазеніл (1 мг/кг), мексалан (20 мг/кг в/оч) [7, 13]. Фармакологічні аналізатори вводили за 30-60 хвилин перед введенням сполуки NI-9, яку вводили одноразово внутрішньовенно в умовно-ефективній антиноціцептивній дозі (ED₅₀), яка становила 3 мг/кг. Тварини контрольної групи отримували еквівалентні кількості розчинників.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA 10.0 із розрахунком середнього значення, стандартної помилки середнього, довірчого інтервалу (р). Визначення характеру розподілу ознак у вибірці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілкі. Відмінності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Досліджувана нами сполука є похідним карбонових кислот, яка за хімічною структурою наближена до групи оксикамів. Це - відомі препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів. Сполука, яку ми досліджували, отримана методом біоізостеричної заміни за методологією "flip-flop drugs". Поглиблені дослідження її знеболюючої активності обумовлюють необхідність визначення основних механізмів її дії. Першим етапом, згідно рекомендацій з доклінічного вивчення потенційних анальгетичних засобів, є оцінка опіоїд-ергічного компонента анальгетичної дії сполуки NI-9 [10]. Згідно отриманих резуль-

татів, попереднє введення налоксону (антагоніста опіоїдних рецепторів) не впливало на ступінь виразності антиноціцептивної активності сполуки, тоді як знеболююча дія відомого агоніста мю- та капа-опіоїдних рецепторів - налбуфіну на тлі дії налоксону - навпаки, значно зменшувалась (в 1,7-2,4 рази) в усі терміни дослідження (табл. 1). Це свідчить про відсутність залученості опіоїдних рецепторів у механізмах анальгетичної дії сполуки NI-9.

У механізмах больової перцепції важливу роль відіграє моноамінова система мозку, оскільки моноаміновмісні нейрони містяться у значних кількостях у структурах мозку, функція яких тісно пов'язана із ноціцепцією та антиноціцепцією [8]. Крім того, катехоламіни безпосередньо забезпечують міжструктурні зв'язки в головному мозку, а вплив на них фармакологічними препаратами суттєво модулює больову чутливість.

Наші дослідження, представлені в таблиці 2, також свідчать на користь участі катехоламіні-ергічних механізмів дії сполуки, яка вивчалась. Так, попереднє введення агоніста центральних альфа₂ адренорецепторів йохімбіну суттєво зменшувало знеболюючий ефект похідного 4-метил-2,2-діоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду (у 2,7 рази), особливо на перші дві години експерименту, тоді як введення агоністу цих рецепторів клонідину підвищувало больовий поріг. Залученість альфа-1 адренорецепторів у механізми дії нашої сполуки підтверджують результати, отримані після попереднього введення агоніста фенілефрина, який посилював дію сполуки, і антагоніста празозина, на тлі введення якого зафіксоване статистично вірогідне зниження протибольової активності (табл. 2). Бета-2 адренорецептори, як показали результати, не відіграють суттєвої участі в механізмах дії сполуки, оскільки введення агоніста цих рецепторів ізопреналіну не викликало значущих змін її дії, а неселективний антагоніст пропранолол зменшував ефект сполуки лише в ранні терміни дослідження.

Наукові дані переконливо свідчать про участь дофаміні-ергічної системи в процесах проведення болю та знеболенні [2]. Тому на наступному етапі ми дослідили зміни ефекту сполуки NI-9 на тлі попереднього введення препарату наком, який підвищує вміст дофаміну в організмі, а також антагоністу дофамінових D₂ рецепторів - аміна-

Таблиця 1. Участь опіоїд-ергічної системи в анальгетичній активності сполуки NI-9 ($M \pm m$, $n=7$).

Сполуки	Латентний період відсмикування хвоста				
	Вихідне значення, с	% змін відносно вихідного рівня			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Опіоїдєргічна система					
NI-9	8,20±0,56	28,15±2,70*	53,71±4,43*	38,27±4,79*	23,28±2,51*
Налоксон + NI-9	8,02±0,47	27,46±3,47*	53,14±1,67*	32,14±5,00*	16,89±3,06*
Налбуфін	6,86±0,51	49,98±3,69*	74,73±4,27*	56,09±2,46*	29,18±3,48*
Налоксон + Налбуфін	8,86±0,21	21,96±3,63*#	34,29±1,86*#	22,77±3,71*#	9,70±1,77#

Примітки: * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо вихідного рівня; # - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо монотерапії.

Таблиця 2. Участь адренергічної системи в анальгетичній активності сполуки NI-9 ($M \pm m$, $n=7$).

Сполуки	Латентний період відсмикування хвоста				
	Вихідне значення, с	% змін відносно вихідного рівня			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Адренергічна система					
NI-9	7,33±0,54	30,42±2,57*	54,40±2,17*	39,22±1,94*	25,39±1,01*
Клофелін	7,67±0,65	32,3±0,67*	45,0±2,04*	62,0±7,90*	18,07±2,96*
NI-9 + Клофелін	9,49±0,30	41,52±0,55*#	66,69±1,08*#	60,83±3,39*#	41,40±2,71*#
Йохімбін	6,03±0,22	10,33±1,99	14,26±2,46*	14,48±4,87*	10,43±2,28
NI-9 + Йохімбін	5,57±0,32	15,80±1,60*#	20,32±2,56*#	27,98±4,54*#	23,96±4,54*
Фенілефрин	7,37±0,15	11,79±1,90*	15,60±1,82*	21,12±2,10*	6,97±0,89
NI-9 + Фенілефрин	7,44±0,42	52,78±5,02*#	69,20±3,67*#	47,37±3,10*#	23,86±5,12*
Празозин	7,73±0,28	5,07±1,23	9,67±1,45	8,31±1,02	7,64±1,55
NI-9 + Празозин	7,42±0,34	36,61±2,19*	43,03±5,19*#	33,36±4,23*	22,17±3,19*
Ізопреналін	7,75±0,24	4,19±0,70	7,21±1,22	5,49±0,85	7,90±0,24
NI-9 + Ізопреналін	8,00±0,39	26,00±3,57*	43,49±3,27*#	37,29±3,79*#	11,61±4,65*#
Пропранолол	7,26±0,43	22,38±3,36*	26,03±3,83*	14,00±3,35*	4,45±1,69
NI-9 + Пропранолол	7,81±0,30	46,80±2,08*#	59,68±3,86*#	45,31±4,40*	25,42±4,22*

Примітки: * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо вихідного рівня; # - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо монотерапії сполукою NI-9.

Таблиця 3. Участь дофамінергічної системи в анальгетичній активності сполуки NI-9 ($M \pm m$, $n=7$).

Сполуки	Латентний період відсмикування хвоста				
	Вихідне значення, с	% змін відносно вихідного рівня			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Дофамінергічна система					
NI-9	8,20±0,56	28,15±2,70*	53,71±4,43*	38,27±4,79*	23,28±2,51*
Наком	6,77±0,41	7,08±1,20	10,26±1,88	1,64±1,04	-4,05±1,82
NI-9 + Наком	7,50±0,26	47,19±0,71*#	77,46±1,04*#	45,42±3,57*#	19,84±1,28*
Аміназин	8,20±0,56	31,13±2,43*	47,33±2,01*	27,06±2,06*	30,02±3,26*
NI-9 + Аміназин	8,20±0,56	18,40±3,64*#	30,03±4,21*#	30,50±2,81*	13,84±2,16#

Примітки: * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо вихідного рівня; # - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо монотерапії сполукою NI-9.

зину (табл. 3). За отриманих результатів, можна стверджувати, що ця система безперечно задіяна в дії, що вивчається. Так, введення аміназину викликало статистично вірогідне зменшення знеболюючої дії сполуки в усі терміни дослідження в 1,52, 1,79, 1,25 та 1,70 рази, порівняно з аналогічними показниками монотерапії NI-9. Натомість введення леводопи - посилювало анальгетичну дію, особливо на 1-й та 2-й годинах після введення (в 1,67 та 1,44 рази).

Останні роки в клінічній практиці при лікуванні больових синдромів різного ґенезу застосовують лікарські засоби, які впливають на систему нейроамінокислот - глутамату та гама-аміномасляної кислоти [1]. Їх дія зумовлена не тільки безпосереднім впливом на відповідні рецептори, але і модуляції судомної та нейропластичної активності головного мозку, участі в формуванні ексайто-

токсичності, яка приймає участь у процесах формування больового порогу та больової поведінки [3, 9].

Дослідження участі ГАМК-ергічної системи в механізмі дії сполуки NI-9 проводили за допомогою діазепаму та флумазенілу, вплив на NMDA рецептори оцінювали за допомогою мемантину (табл. 4). Результати не показали вірогідних даних щодо участі гама-аміномасляної кислоти в дії препарату, оскільки флумазеніл практично не впливав на його ефект, а діазепам - посилював, очевидно, за рахунок загального седативного ефекту.

Щодо NMDA-рецепторів, то наші дані показали, що попереднє введення мемантину посилювало анальгетичну активність сполуки NI-9, особливо на 2, 3 та 4 годинах, що може свідчити про участь системи глутамату в антиноціцепції, однак ступінь її задіяності потребує додаткових досліджень.

Таблиця 4. Участь нейроамінокислот в анагетичній активності сполуки NI-9 ($M \pm m$, $n=7$).

Сполуки	Латентний період відсмикування хвоста				
	Вихідне значення, с	% змін відносно вихідного рівня			
		1 год	2 год	3 год	4 год
ГАМК-ергічна система					
NI-9	8,20±0,56	28,15±2,70*	53,71±4,43*	38,27±4,79*	23,28±2,51*
Діазепам	7,19±0,53	20,85±4,36*	38,76±2,58*	32,71±3,53*	16,99±2,42*
NI-9 + Діазепам	7,40±0,59	31,63±2,85*	61,03±5,85*	46,92±5,28*#	36,09±4,66*#
Флумазеніл	6,19±0,34	3,81±0,80	9,95±1,50	7,08±1,75	2,63±0,81
NI-9 + Флумазеніл	7,22±0,45	30,73±4,24*	54,13±3,62*	29,48±1,75*	18,71±4,02*
NMDA-рецептори					
NI-9	8,20±0,56	28,15±2,70*	53,71±4,43*	38,27±4,79*	23,28±2,51*
Мемантин	8,66±0,96	19,20±3,58*	43,06±5,64*	34,65±4,65*	15,15±2,01*
NI-9 + Мемантин	7,89±0,62	21,41±1,92*	25,45±3,34*#	19,61±2,51*#	14,05±2,19*#

Примітки: * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо вихідного рівня; # - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щодо монотерапії сполукою NI-9.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати показали, що в антиноціцептивному ефекті нового похідного 4-метил-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду з лабораторним шифром NI-9, не залучена опіоїдергічна система. Натомість доведена участь альфа-1 та альфа-2 адренорецепторів, дофамінових рецепторів, а також частково - NMDA-ре-

цепторів.

Отримані дані слугують підґрунтям для подальших доклінічних досліджень N-(4-метоксибензил)-4-метил-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоної кислоти (сполуки NI-9) в якості ненаркотичного анагетика, який може конкурувати з вже відомими препаратами цього класу в лікуванні захворювань, які супроводжуються запальним та больовим синдромом.

Список посилань - References

- [1] Arsakhanova, N. A. (2019). Клинико-неврологические особенности и содержание нейроамінокислот у больных с соматогенными типичными прозопа́лгиями [Clinical and neurological features and content of neuroamino acids in patients with typical somatogenic prosopalgias]. *Клиническая медицина. Серия: Естественные и технические науки - Natural and technical sciences*, 11, 100-103.
- [2] Bragin, E. O. (1991). *Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности [Neurochemical mechanisms of pain sensitivity regulation]*. Москва: Издательство Университета дружбы народов - Moscow: Peoples' Friendship University Publishing House.
- [3] Eisenberg, E., Vos, B. P., & Strassman, A. M. (1993). The NMDA antagonist Memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 54(3), 301-307 doi: 10.1016/0304-3959(93)90029-O
- [4] Ferreira, A. S., Mentiplay, B. F., Taborda, B., Pazzinatto, M. F., de Azevedo, F., & de Oliveira, S. D. (2020). Overweight and obesity in young adults with patellofemoral pain: impact on functional capacity and strength. *Journal of Sport and Health Science*, S2095-S2546(20), 30166. doi: 10.1016/j.jshs.2020.12.002
- [5] Henschke, N., Kamper S. J., & Maher C. G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(1), 139-147. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.010
- [6] Kamerman, P. R., Bradshaw, D., Laubscher, R., Pillay-van Wyk, V., Gray, G. E., Mitchell, D., & Chetty, S. (2020). Almost 1 in 5 South African adults have chronic pain: a prevalence study conducted in a large nationally representative sample. *Pain*, 161(7), 1629-1635. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001844
- [7] Kramar, H., Stepaniuk, H., Voloshchuk, N., Taran, I., & Kovalenko, S. (2018). Experimental study of pain-relieving mechanisms of 4-[4-oxo-(4h)-quinazolin-3-yl]-benzoic acid (PK-66 compound). *Georgian Med News*, 10(283), 148-154. PMID: 30516513
- [8] Mefford, J. N., Foutz, A., Noyce, N., Jurik, S. M., Handen, C., Dement, W. C. ... & Barchas, J. D. (1982). Distribution of norepinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid and 5-hydroxyindole-3-acetic acid in dog brain. *Brain Res.*, 236(2), 339-349. doi: 10.1016/0006-8993(82)90719-3
- [9] Morel, V., Etienne, M., Wattiez, A.-S., Dupuis, A., Privat, A.-M., Chalus M., ... & Pickering, G. (2013). Memantine, a promising drug for the prevention of neuropathic pain in rat. *Eur J. Pharmacol.*, 721(1-3), 382-390. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.06.020
- [10] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. Рекомендації [Preclinical studies of drugs: Method. recommendations]*. Київ: ВД "Авіцена" - Kyiv: "Avicenna" Publishing House.
- [11] Taylor, A. M., Phillips, K., Patel, K. V., Turk D. C., Dworkin, R. H., Beaton, D. ... & Witter, J. (2016). Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. *Pain*, 157(9), 1836-1850. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000577
- [12] Ukrainets, I. V., Hamza, G. M., Burian, A. A., Voloshchuk, N. I., Malchenko, O. V., Shishkina, S. V., ... & Sim, G. (2018). Molecular Conformations and Biological Activity of N-Hetaryl(aryl)alkyl-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxamides.

- Sci. Pharm., 86, 50. doi:10.3390/scipharm86040050
- [13] Voloshchuk, N. I., Raeder, A. S., Golovenko, M. Ya., Taran, I. V., & Pashinskaya, O. S. (2017). Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму [Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of action of propoxazepam]. *Фармакологія та лікарська токсикологія - Pharmacology and drug toxicology*, 1(52), 3-12.
- [14] Wager, J., Brown, D., Kupitz, A., Rosenthal, N., & Zernikow, B. (2020). Prevalence and associated psychosocial and health factors of chronic pain in adolescents: differences by sex and age. *European Journal of Pain*, 24(4), 761-772. doi: 10.1002/ejp.1526

EXPERIMENTAL STUDY OF ANALGESIC MECHANISMS OF 4-METHYL-2,2-DIOXO-1H-2λ⁶,1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE (COMPOUND NI-9) IN RAT

Malchenko O. V., Voloshchuk N. I., Hrymalovska O. V.

Annotation. The problem of effective and safe treatment of pain syndromes is a priority area of modern medicine, since pain syndrome is often accompanied by economic costs, a drop in labor productivity and an increase in the risk of other diseases. The derivative 4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxamide (compound NI-9) has shown a significant analgesic effect in various models of pain syndromes. The aim of this work was to experimentally study the mechanisms of the analgesic activity of compound NI-9 using pharmacological analyzers in the tail-flick test. The study was performed on 210 male Wistar rats. Statistical processing of the obtained results was performed using the software package STATISTICA 10.0 with the calculation of the mean value, standard error of the mean, confidence interval (p). The experiments used: naloxone, prazosin, clonidine, yohimbine, isoproterenol, propranolol, nalbuphine, chlorpromazine, dopamine, nakom, memantine, phenylephrine. The results showed that the opioidergic system was not involved in the antinociceptive effect of compound NI-9. At the same time, the participation of alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors, dopamine receptors, and also partially NMDA receptors has been proven. The data obtained serve as the basis for further preclinical studies of N-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxylic acid (compounds NI-9) as a non-narcotic analgesic, which can compete with already known drugs of this class in the treatment of diseases accompanied by inflammatory and pain syndrome.

Keywords: 4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxamide derivative, analgesic effect, mechanisms, pharmacological analyzers.